ZUR KONSTITUTION DER HOPFENHARZSÄUREN

und

STUDIEN IN DER THEBAINREIHE.

Heinz HOEK.

ZUR KONSTITUTION DER HOPFENHARZSÄUREN

und

STUDIEN IN DER THEBAINREIHE.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Philosophischen Fakultät, Sektion II,

der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt

am 20. September 1926

von

Heinz H o e k

aus

Freiburg i. Baden.

Referent: Geheimrat Professor Dr.H.WIELAND.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung von Herrn Geheimrat Professor Dr.H.WIELAND in dem Laboratorium der Universität Freiburg und dem Laboratorium der Universität München ausgeführt.

Es sei mir auch an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Geheimrat Professor Dr.H.WIELAND,

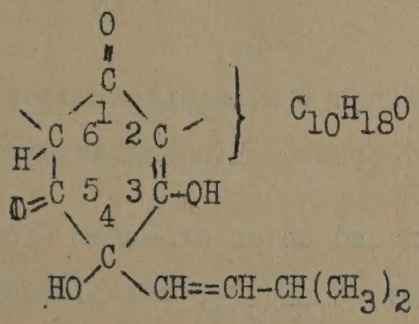
für das grosse Interesse, das er stets der Arbeit entgegenbrachte, und für seine freundliche Unterstützung meinen besten Dank auszusprechen.

ZUR KONSTITUTION DER HOPFENHARZSÄUREN.

Aus dem Hopfenharz lassen sich zwei kristallisierende Säuren isolieren: das Humulon $C_{21}H_{30}O_5$ und das Lupulon $C_{26}H_{38}O_4$.

Über die Gewinnung der beiden Säuren aus „Lupulin", das in der Hauptsache aus Hopfenharz besteht, wird im speziellen Teil berichtet werden.

Nach der Arbeit von H.WIELAND[1] war sichergestellt, dass das Humulon ein mehrfach substituiertes ungesättigtes Chinol repräsentiert im Sinne der folgenden Formel:



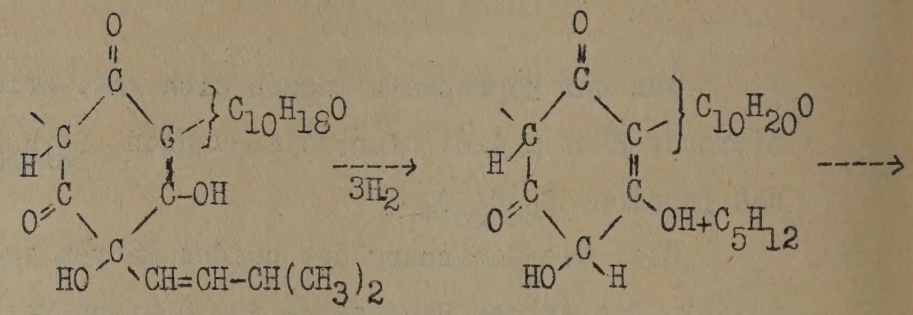
$C_{10}H_{18}O$

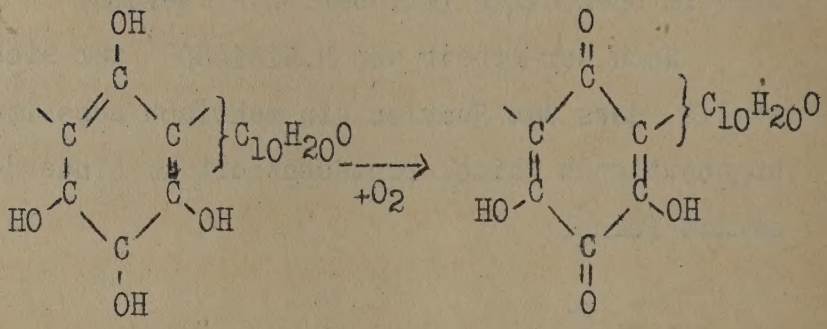
Unbekannt waren also noch zwei Seitenketten. Es galt hier, die C Atomzahl der beiden Ketten und ihre Struktur aufzuklären. Dazu dient der folgende Abbau des Humulons: Humulon lässt sich hydrieren und nimmt drei Mol Wasserstoff auf. Es wird dabei gespalten in eine saure Substanz $C_{16}H_{24}O_5$ und Isopentan C_5H_{12}. Zwei Mol Wasserstoff werden verbraucht zur Hydrierung von zwei ungesättigten Seitenketten, das dritte zur Abtrennung des Isopentans vom Kern, der dadurch aromatisch wird. Das so bei der Hydrie-

---

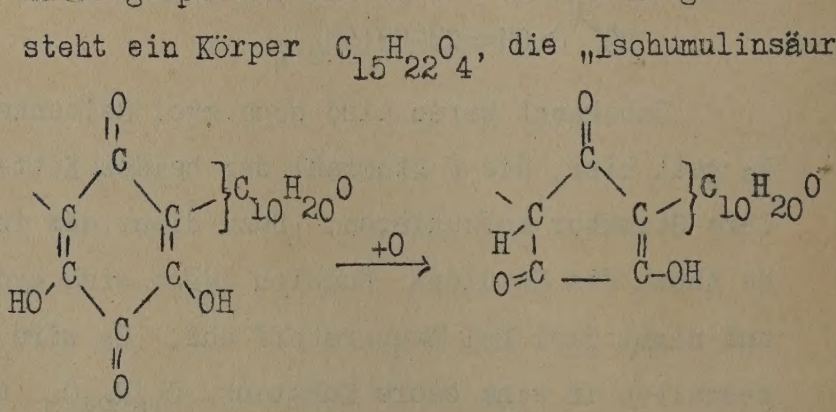
1) Ber. 58, 103 (1925).

rung entstandene Hydrochinon wird gleich in der Birne durch Schütteln mit Sauerstoff zum entsprechenden tiefroten Chinon weiteroxydiert.





Dieses Chinon ist in alkalischer Lösung mit Brom glatt oxydierbar. Ein C-Atom wird als CO_2 herausgespalten und unter erneutem Ringschluss entsteht ein Körper $C_{15}H_{22}O_4$, die „Isohumulinsäure".[1]

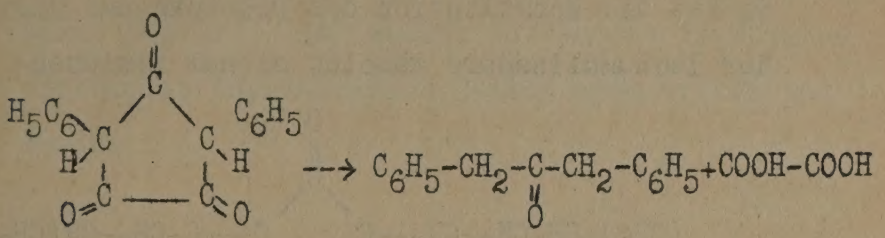


Dabei werden zwei Äquivalente Brom verbraucht. Die Isohumulinsäure ist ein Triketocyclopentanderivat mit zwei Seitenketten. Sie weist fast alle dieser Körperklasse charakteristischen Merkmale auf, so auch die von CLAISEN angegebene Spaltbarkeit durch starke Alkalien.

---

1) WIELAND u. MARTZ, Ber. 58, 103 (1925).

Es zerfällt z.B. bei der Alkalispaltung Diphenyl-triketo-cyclopentan in Dibenzylketon und Oxalsäure.



Wenn es also gelang, die bei der Alkalispaltung der Isohumulinsäure entstehenden Spaltstücke zu identifizieren, so war die Konstitution ihrer Seitenketten und damit auch der Seitenketten im Humulon bewiesen.

Als Spaltstücke wurden nun bei der Alkalispaltung neben Oxalsäure zwei Ketone und zwei Fettsäuren isoliert. Dies waren:

die beiden Ketone:

Isobutylmethylketon $CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-CH(CH_3)_2$ und

Isohexylmethylketon $CH_3-CO-CH_2-CH_2-CH_2CH(CH_3)_2$

und die beiden Säuren:

Isovaleriansäure $COOH-CH_2-CH(CH_3)_2$ und

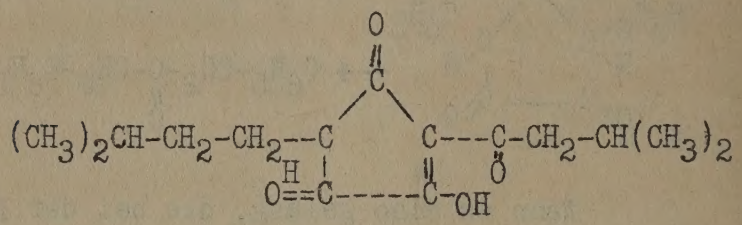
Isoheptylsäure $COOH-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)_2$.

Das primär neben Oxalsäure entstandene Diketon ist also wie ß-Diketone mit zwei ungleichen Resten weiter zerfallen in den beiden möglichen Richtungen, sodass neben dem niederen Keton die höhere Säure und neben dem höheren Keton die niedere Säure entstand.

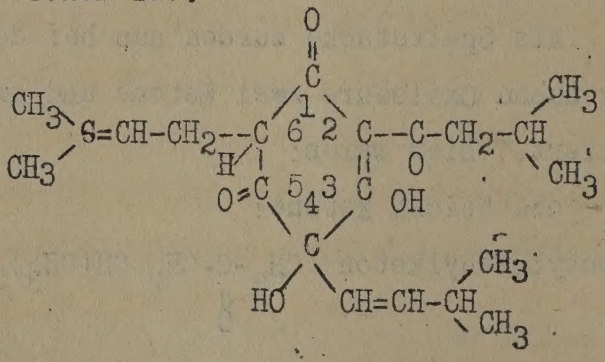
$$(CH_3)_2-CH(CH_2)_3-CO-CH_2-CO-CH_2-CH(CH_3)_2$$
$$\quad\quad a \quad b \quad c$$

Bei Hydrolyse zwischen a und b entsteht also: die

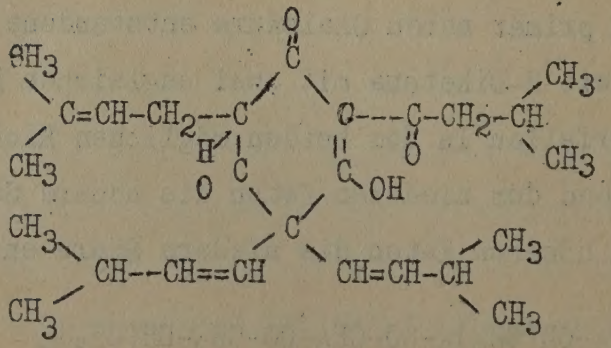
Säure C_7 und das Keton C_6 und bei Hydrolyse zwischen b und c: die Säure C_5 und das Keton C_8. So ist die Konstitution des Diketons und damit die der Isohumulinsäure absolut sicher bewiesen:



Auf Grund hiervon kann man sich folgendes Formelbild vom Humulon entwerfen, wobei nur die Lage der Doppelbindung in der Seitenkette bei C_6 noch nicht sicher ist.



Auch die Konstitution des Lupulons, der zweiten Hopfenharzsäure ist damit durch eine vor kurzer Zeit darüber erschienene Arbeit von W.WÖLLMER[1] sichergestellt.



---

1) Ber. 58, 672 (1925).

Humulon ist optisch aktiv, Lupulon nicht. C_4 im Humulon ist asymmetrisch; durch den Ersatz der Hydroxylgruppe durch Isoamyl im Humulon entsteht Lupulon. Im Lupulon ist so das im Humulon vorhandene asymmetrische C-Atom symmetrisch geworden.

EXPERIMENTELLES.

Gewinnung von Humulon und Lupulon aus Lupulin.

Lupulin wird in Ansätzen zu 600 g im Soxhlet mit 1 Liter Äther extrahiert bis der Äther farblos abläuft, und der Äther im Vakuum verdampft. Darauf löst man den braunroten harzigen Extrakt in 1 Liter Methylalkohol und fällt das Humulon aus der Lösung mit Bleiacetat als Bleisalz. Ein Überschuss an Bleiacetat ist dabei zu vermeiden, da Humulonblei in einem Überschuss von Bleiacetat beträchtlich löslich ist. Zur Reinigung des Humulons wird das Bleisalz in Äther suspendiert, mit 20 % mehr als der ber. Menge H_2SO_4 (1 Teil conc. + 3 Teile H_2O) im Scheidetrichter geschüttelt und so das Humulon in Freiheit gesetzt. Die ätherische Humulonlösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen und dann über $CaCl_2$ getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers im Vakuum bleibt das Humulon als Harz zurück, wird in Methylalkohol gelöst und wieder mit Bleiacetat gefällt. Diese Operation wiederholt man 3 mal. Das nun resultierende Harz, aus dem das Humulon beim Stehenlassen auskristallisiert, ist zur Hydrierung meistens

rein genug. Die Ausbeute an Humulon hängt von der Güte des Ausgangsmaterials ab und variiert zwischen 90 und 120 g an gereinigtem Produkt pro Ansatz.

Zur Gewinnung der zweiten Säure, des „Lupulons" werden die methylalkoholischen Mutterlaugen der Humulonfällungen im Vakuum eingedampft und in Äther aufgenommen; die ätherische Lösung wird mit verdünnter H_2SO_4 entbleit und zur Entfernung von Essigsre. und überschüssiger H_2SO_4 mehrmals mit Wasser gewaschen. Aus der mit $CaCl_2$ getrockneten Lösung verdampft man den Äther im Vakuum fast vollkommen. Das zurückbleibende rotbraune zähflüssige Harz enthält das Lupulon und wird nach Hinzufügung einiger Impfkristalle einige Tage zur Kristallisation in den Eisschrank gestellt. Nach Ablauf dieser Zeit ist das Lupulon auskristallisiert, wenn das Material gut war. Das Lupulon lässt sich von der Hauptmenge der ihm anhaftenden Harze durch Absaugen auf einer Nutsche durch Filtrierleinen befreien. Es ist zu empfehlen, die Saugflasche mit der Nutsche beim Absaugen in Eis zu stellen, da das Lupulon sonst sehr rasch verschmiert. Nach 2 Tagen ist die Hauptmenge des Harzes abgesaugt. Das noch stark verunreinigte Lupulon wird nun je nach Bedarf ein- bis zweimal mit wenig Petroläther angeteigt und abgesaugt. Meistens ist es dann soweit sauber, dass man es aus Petroläther umkristallisieren kann. Diese Operation führt man in der Regel zweimal aus. Der Schmelzpunkt des dabei erhaltenen Produktes liegt bei 82 - 85°. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus verd. Methylalkohol ist das Lupulon fast ganz rein. Smp. 90 - 92°. Ausbeute 20 - 30 g pro Ansatz bei gutem Material.

Lupulon muss in paraffinierten Flaschen unter Kohlensäure aufgehoben werden, wenn es haltbar sein soll. An der Luft stehen gelassen, ist es nach 1½ bis 2 Monaten vollständig verharzt.

Die Ausbeute an Lupulon lässt sich beträchtlich verbessern, wenn man die vom Lupulon abgesaugten Harze aufarbeitet. Sie bestehen aus einem α, β und γ Harz.[1] Das α und β Harz ist wie das Lupulon in Petroläther löslich, das γ Harz nicht. Zur Entfernung des γ Harzes werden 100 g der Restharze mit 300 ccm Petroläther 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Die so von γ Harz freie Lösung extrahiert man zuerst mit 400 ccm 1 proz. Ammoncarbonatlösung und dann mit 200 ccm 1 proz. KOH. Beim Ansäuern der Extrakte fällt aus dem KOH-Extrakt ein hellbraunes Harz aus, das zum grössten Teil aus Lupulon besteht. Nach dem Trocknen wird das Harz mit Petroläther angeteigt und in Eis gestellt. Dabei erstarrt die Masse kristallinisch. Nach der oben beschriebenen Methode lässt sie sich weiter reinigen. Es resultieren auf 100 g Restharze 1,5 - 2 g Lupulon vom Smp. 90 - 91°.

Die Alkalispaltung der Isohumulinsäure.

Die rohe Isohumulinsäure, wie sie bei der Oxydation mit Brom gewonnen wird, ist zur Alkalispaltung genügend rein. Es wurden im ganzen 27 g Isosäure in Ansätzen zu 3 und 5 g zersetzt.

3 g Isosäure werden in einem kleinen Jenaer Rundkolben in 17 ccm heisser n/1 Kalilauge gelöst.

---

1) HAYDUCK, Wochenschrift für Brauerei 1888, 937.

In der orangsroten Flüssigkeit brachte man 6 g Ätzkali zur Lösung und verfuhr in dieser Weise, weil das K-Salz und daher auch die Säure selbst in starker Lauge unlöslich ist. Jetzt wird das Wasser allmählich aus der Lösung verdampft, wobei nach einiger Zeit das mit übergehende Keton in Öltröpfchen im angeschlossenen Kühler mit dem kondensierten Wasser abfliesst. Man erhitzt im Ölbad bis auf 180° und solange, als noch etwas übergeht, setzt die Schmelze dann auf dem Drahtnetz und zum Schluss durch vorsichtiges Erhitzen mit freier Flamme fort, bis der Inhalt des Kolbens hellgrau geworden ist. Nach dem Erkalten nimmt man den Rückstand in wenig Wasser auf und treibt noch geringe Mengen Keton mit Wasserdampf über. Hierauf wird mit conc. H_2SO_4 unter Kühlung angesäuert; aus der sauren Flüssigkeit bläst man die ölig ausgeschiedenen Säuren ebenfalls mit Wasserdampf ab.

Die Isolierung der Ketone.

Die gesammelten Destillate der Kalischmelze werden in einem kleinen Tropftrichter mit Kochsalz gesättigt; die wässrige Lösung liess man von dem überstehenden gelb gefärbten Ketongemisch ab und trocknete dieses mit einer kleinen Stange geschmolzenen Calciumchlorides. Die Kochsalzlösungen wurden zusammen mit dem Wasserdampfdestillat aus der alkalischen Lösung ausgeäthert. Die getrocknete Ätherlösung wurde unter Benutzung eines Aufsatzes vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltene kleine Menge Keton wurde mit der Hauptmenge vereinigt. Es wurden im ganzen 6 g an Ketonen erhalten; das sind 52 % der Theorie, wenn man annimmt, dass die Spal-

tung nach beiden Richtungen zu gleichen Teilen gegangen sei.

Das Ketongemisch wurde unter Verwendung eines "Widmeraufsatzes"[1] fraktioniert. Es gelang so, die beiden Ketone durch einmalige Destillation vollständig zu trennen. Nach einem geringen Vorlauf ging die erste Fraktion konstant bei 117 - 118° über. Darauf sank die Innentemp. am Thermometer und bei stärkerem Heizen des Metallbades stieg sie auf 162°. Die zweite Fraktion ging ebenfalls konstant bei 162 - 163° über.

Methylisobutylketon (Sdp. 117 - 118°, im Beilstein, 4.Aufl. I, S.691 ist es mit 115,5°, 117°, 118° angegeben) nach Amylacetat riechende Flüssigkeit, fast unlöslich in Wasser.

0,1328 g Subst.: 0,3500 g CO_2 0,1446 g H_2O

$C_6H_{12}O$ (100) ber. C 72,0 H 12,0

gef. C 72,18 H 12,18

Das Semicarbazon dieses Ketons wurde nach den Angaben von SCHLOTTERBECK[2] bereitet.

0,2 g Keton wurden in wässriger Suspension mit 0,4 g Semicarbazidchlorhydrat und soviel Pottasche, als gerade zur Erzielung einer alkalischen Reaktion nötig war, versetzt und das Gemisch gut durchgeschüttelt. Das Semicarbazon kommt zuerst ölig heraus, wird aber beim Reiben mit einem Glasstab bald kristallin. Nach 2 Stdn. saugt man ab und wäscht das Rohprodukt mit wenig Wasser. Fp. des Rohproduktes 110-111°. Ausbeute 0,25 g. Nach dem Umkristallisieren aus abs.

---

1) beschrieben in den Helv. 7, 59 (1924).

2) Ber. 40, 483 (1907); auch DILTHEY, Ber. 34, 2123 (1901).

Äther hatte es den richtigen Schmelzpunkt 129 - 130° (perlmutterglänzende Blättchen).

Methylisohexylketon (Sdp. 162 - 163°; nach Beilstein I, S.706: 162-163°, 170-171°, 165°, 166°) nach Kümmel riechend.

0,1561 g Subst.: 0,429 g CO_2 0,175 g H_2O

$C_8H_{16}O$ (128) ber. C 75,0 H 12,5

gef. C 74,52 H 12,5

Das Semicarbazon, das zuerst WINDAUS und RESAN[1] dargestellt haben, wurde aus einer wässrig alkoholischen Lösung von 0,2 g Keton mit 0,4 g Semicarbazidchlorhydrat und 1 g Na-acetat erhalten. Nach 24 Stdn. stehen lassen war das Semicarbazon auskristallisiert. Es wurde abgesaugt. Die 0,3 g Rohprodukt vom Smp. 147 - 148° wurden aus Benzol umkristallisiert. Dadurch wurde der theoretische Schmelzpunkt von 153° erreicht.

3,967 mg Subst.: 0,7987 ccm N (18°, 719 mm)

$C_9H_{19}ON_3$ (185) ber. N 22,69 gef. N 22,34.

Die Isolierung der Säuren.

Das Wasserdampfdestillat, auf dem eine Ölschicht schwamm, wurde mit Kochsalz gesättigt und ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers blieben 9 g Säuregemisch zurück, das sind 76 % der theoretischen Menge. Die Säuren sind scheinbar gegen das schmelzende Kali widerstandsfähiger als die Ketone.

Die Trennung der Säuren war recht schwierig.

---

1) Ber. 46, 1248 (1913).

Die höher siedende Säure wurde zwar schon bei der ersteb Fraktionierung rein, bei 212 - 214° siedend erhalten, die niedere musste aber noch viermal mit Widmeraufsatz destilliert werden, bis sie konstant bei 174 - 176° siedete und wurde auch nur zu 1½ g erhalten.

Isovaleriansäure $C_5H_{10}O_2$ (Siedepunkt nach Beilstein II, S.310: 174 und 175°) nach Baldrian riechend.

0,1739 g Subst.: 0,3698 g CO_2 0,1504 g H_2O

$C_5H_{10}O_2$ (102) ber. C 58,8 H 9,8

gef. C 58,24 H 9,68

Titration: 0,1199 g Subst.: 11,6 ccm n/10 KOH

Äquivalent: ber. 102 gef. 103,5.

Um die Valeriansäure sicher von der bei gleicher Temp. siedenden Methyl-äthyl-essigsäure zu unterscheiden, wurde ihr Amid hergestellt. 0,7 g Sre. wurden mit 1 g PCl_3 eine Stunde am Rückflusskühler gekocht, dann das entstandene Chlorid überdestilliert, wobei der geringen Menge wegen nur ein Siedepunkt von 106° anstatt von 113 - 114° erreicht wurde. Das Chlorid wurde in 25 proz. Ammoniak unter Eiskühlung und kräftigem Schütteln langsam eingetropft. Das ausgeschiedene Amid wurde abgesaugt. Das getrocknete Präparat schmolz bei 125° und nach dem Umkristallisieren aus sehr wenig Wasser bei 131°.

Aus reiner Isovaleriansäure wurde auf gleiche Weise das Amid gemacht. Es schmolz bei 126°, umkristallisiert bei 132°. Die beim Abbau erhaltenen Amide, sowohl das rohe wie das reine, ergaben mit den synthetischen Produkten keine Schmelzpunktdepression.

(Schmelzpunkte im Beilstein II, S.315: 135° und 137°, bei älteren Autoren 126 - 128°) Methyl-äthyl-acetamid schmilzt bei 112°.

3,178 mg Subst. 0,383 ccm N (21°, 737 mm)

$C_5H_{11}ON$ (101) ber. N 13,86 gef. N 13,57.

Isoheptylsäure $C_7H_{14}O_2$ Sdp. 212 - 214° (im Beilstein II, S.342 finden sich die Siedepunkte zu 208 - 210°, 212 - 213°, 216 - 218°) herbranzig riechendes Öl.

0,1365 g Subst.: 0,3221 g CO_2, 0,1332 g H_2O

$C_7H_{14}O_2$ (130) ber. C 64,61 H 10,77

gef. C 64,60 H 10,92

Titration 0,1785 g Subst.: 13,6 ccm nß10 KOH

Äquivalent: ber. 130 gef. 131.

Amid der Säure.

0,4 g Säure wurden kurze Zeit mit einem Überschuss von Thionylchlorid gekocht und dann durch Fraktionieren von dem überschüssigen Thionylchlorid getrennt. Wie bei dem Chlorid der letzten Säure wurde auch hier der Siedepunkt um einige Grade zu tief gefunden, 164° statt 168 - 169°. Das Chlorid wurde unter Kühlung in einen Überschuss concentrierten Ammoniaks eingetragen. Das in guter Ausbeute erhaltene Amid schmolz bei 99 - 100° und nach dem Umkristallisieren aus Wasser, aus dem es in langen seidig glänzenden Nadeln herauskam, bei 102-103°. FOURNIER[1] gibt den Smp. für Isoamylacetamid zu 103° an.

4,585 mg Subst.: 0,4439 ccm N (18°, 723 mm)

$C_7H_{15}N$ (129) ber. N 10,87 gef. N 10,80.

---

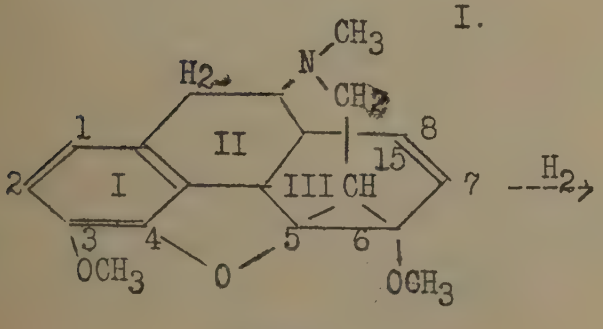
1) Bl. (4) 5, 925 (1909).

STUDIEN IN DER THEBAINREIHE.

1) Thebainon und Thebainol.

KNORR und PSCHORR haben im Jahre 1905 aus Thebain durch Reduktion mit Zinnchlorür und conc. Salzsäure ein Keton dargestellt, das sie Thebainon[1] nannten. Es entsteht aus dem Thebain durch reduktive Öffnung der Sauerstoffbrücke zwischen C_4 und C_5, bei der C_5 durch H substituiert wird. Gleichzeitig entsteht in C_6 eine Ketogruppe, indem eine von C_{15} ausgehende Brückenbindung gelöst und der primär entstehende Enoläther verseift wird. Der Vorgang ist bei dem nachher besprochenen Dihydrothebainon genau beschrieben und formuliert.

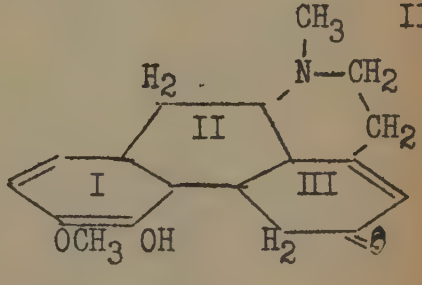
I.



Thebain

$\xrightarrow{H_2}$

II.



Thebainon

Aus dem Thebainon haben ebenfalls KNORR und PSCHORR[2] durch Reduktion mit Natriumamalgam einen um 2 H-Atome reicheren Körper dargestellt, den sie als sekundären Alkohol ansprachen: das Thebainol. GULLAND und ROBINSON[3] haben später gezeigt, dass

---

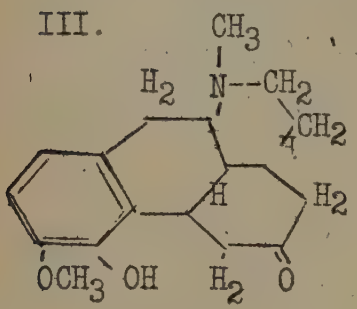
1) u. 2) Ber. 38, 3160.

3) Soc. 1923, 980.

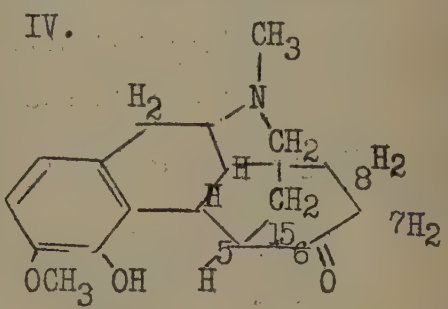
Thebainol gleichfalls ein Keton ist und dass durch die Reduktion mit Natriumamalgam die zur Ketongruppe in α -ß-Stellung befindliche Doppelbindung des Thebainons reduziert worden ist (Formel III).

Das Thebainol nun ist isomer mit dem schon länger bekannten Dihydrothebainon (Formel IV). Dieses entsteht aus dem Dihydrothebain durch reduktive Öffnung der O-Brücke. Diese reduktive Öffnung ist mit dem Aufbruch des Dreiringes 5, 6, 15 im Thebain und anschliessender Verseifung der Enoläthergruppe verbunden, wie dies durch das Formelschema V veranschaulicht wird.

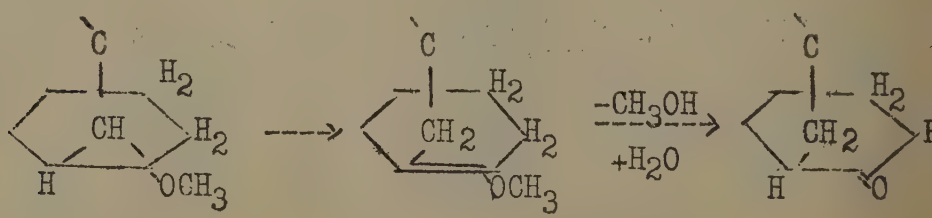
III.



IV.



V.



Die Isomerie zwischen Dihydrothebainon und Thebainol kann darauf beruhen, dass bei einem der beiden Körper das Brückenkohlenstoffatom C 15 mit C_5, in dem andern mit C_8 verknüpft ist. Wenn im Thebainol (bzw. Thebainon) die Seitenkette an C_8 sitzt, hat man sich seine Entstehung so zu denken, dass durch die starke Säure eine Verschiebung der Brückenbindung C_{15}--C_5 nach C_{15}--C_8 eingetreten ist, und dann wie

beim Dihydrothebainon C_{15}-C_6 unter Herausbildung des Ketons gelöst worden ist.

Dihydrothebainon und Thebainol wären somit die 6 Ketoderivate zu den beiden Tetrahydrodesoxycodeinen (Formel VIII und IX), über die später noch zu sprechen sein wird.

Für Dihydrothebainon ist schon die Haftstelle der Seitenkette an C_5 sichergestellt durch die Arbeit von WIELAND und KOTAKE.[1)]

Es ist aber auch möglich, dass Thebainol und Dihydrothebainol zwei cis-trans-Isomere vorstellen. Bei beiden Körpern wäre dann die Seitenkette in C_5 verankert, nur würde das eine Mal die Seitenkette vor Ring III und das H-Atom von C_5 dahinter liegen, das andere Mal umgekehrt.

Wurde durch die Arbeit die Haftstelle der Seitenkette im Thebainol, oder - wenn man annimmt, dass bei der Reduktion von Thebainon zu Thebainol keine Verschiebung der Seitenkette eingetreten ist, - im Thebainon an C_8 bewiesen, so waren Thebainol und Dihydrothebainon strukturisomer. Wurde aber die Haftstelle in C_5 gefunden, so waren sie stereoisomer.

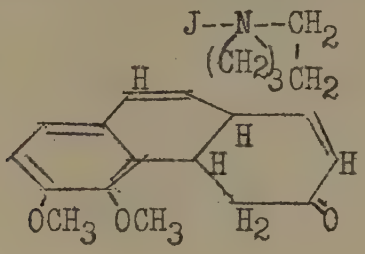
Um die Haftstelle zu finden, standen zwei Wege zur Verfügung. Einmal der HOFMANN'sche Abbau am Thebainon oder Thebainol, der schon von KNORR und PSCHORR[2)] am nichthydrierten Thebainon versucht worden war, ihnen aber keinen Aufschluss über die Haftstelle der Seitenkette brachte. Sie gelangten

---

1) Ann. 444, 69 (1925).

2) Ber. 38, 3160.

bis zu einem kristallisierten Jodmethylat der Desbase des Thebainon-methyläthers (Formel VI).



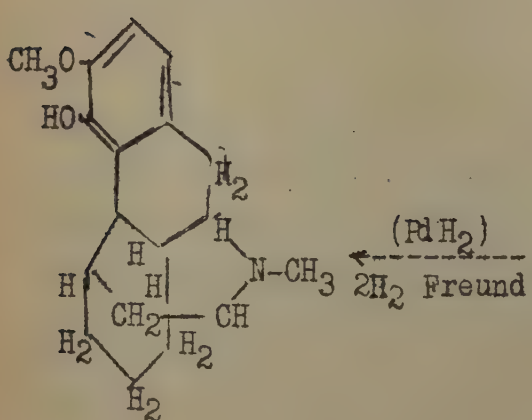
VI.

Einen kristallisierten Neutralkörper konnten sie bei der Zersetzung dieses Jodmethylates nicht fassen.

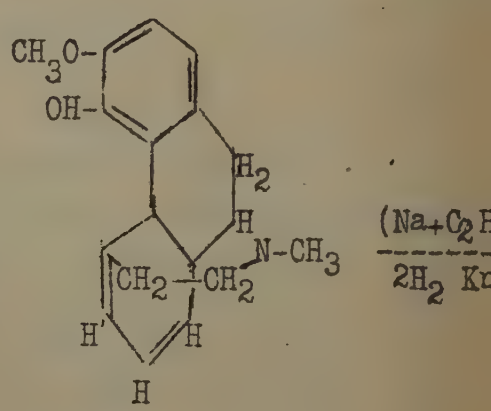
Ferner konnte man daran denken, durch Clemmensenreduktion des Thebainons oder Thebainols zu einem der beiden bekannten Tetrahydrodesoxycodeine zu gelangen.

Es muss hier einiges über diese beiden Körper und ihre Entstehung gesagt werden.

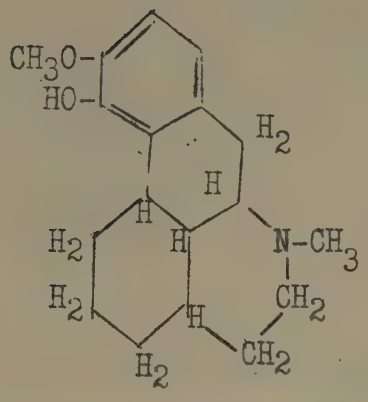
Beide lassen sich (neben anderen Darstellungsweisen) durch Reduktion von Desoxycodein darstellen. Desoxycodein selber wird aus Codein über das Chlorokodid hergestellt.



ß-Tetrahydrodesoxycodein. Smp 148°
$C_{18}H_{25}NO_2$



Desoxycodein
$C_{18}H_{21}NO_2$



∝ -Tetrahydrodesoxycodein
Smp.132°
$C_{18}H_{25}NO_2$

Das ∝ -Tetrahydrodesoxycodein ist von KNORR und Wantig[1] durch Reduktion von Desoxycodein mit Natrium und Alkohol, das zweite von FREUND[2] durch katalytische Hydrierung von Desoxycodein hergestellt worden. Wahrscheinlich sind die beiden strukturisomer, so dass einmal die Seitenkette an C_5, das andere Mal an C_8 haftet.

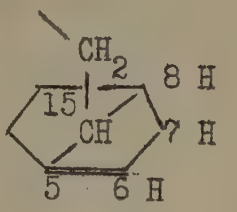
Legt man die WIELAND'sche Codeinformel mit einer Doppelbindung zwischen C_7 und C_8 und der Haftstelle der Seitenkette bei C_5 zugrunde, so ist nicht anzunehmen, dass bei der katalytischen Hydrierung von Desoxycodein die Seitenkette eine Verschiebung erlitten hat. Es resultiert dann ein Tetrahydrodesoxycodein mit der Haftstelle der Seitenkette in C_5. Bei der Entstehung des isomeren Körpers mit der Haftstelle in C_8, der durch Reduktion mit Natrium und Alkohol entstand, ist vielleicht ein Zwischenprodukt anzunehmen, bei dem Ring III nach Formel X gebaut ist, wie es auch FREUND beschreibt. In diesem

---

1) Ber. 40, 3860 (1907).

2) FREUND, J.pr.Ch. 101, 1 (1921).

Zwischenprodukt wird dann durch die Reduktion die Bindung C_{15}-C_5 gelöst.



X.

Es würde also das ∝ -Tetrahydrodesoxycodein dem Thebainol, das ß-Tetrahydrodesoxycodein dem Dihydrothebainon sowohl in der Struktur als auch in der Bildungsweise entsprechen.

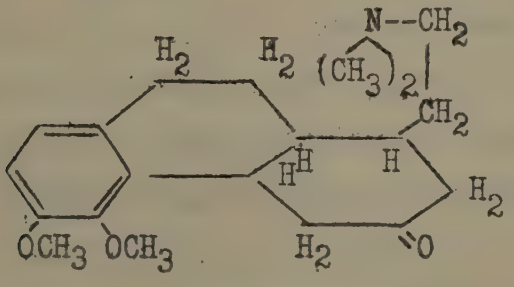
Es ist die Möglichkeit natürlich nicht ganz ausgeschlossen, dass die beiden Tetrahydrodesoxycodeine stereoisomer sind, wobei C_5 asymmetrisch ist, wie dies schon in gleicher Weise für Thebainol und Dihydrothebainon besprochen ist.

Es ist mir jedoch weder vom Thebainon noch vom Thebainol ausgehend gelungen, eines der beiden Tetrahydrodesoxycodeine zu erhalten. Bei der Reduktion des Thebainons wurde zwar ein kristallisierter Körper erhalten, dessen Eigenschaften jedoch wenig einladend zur Weiterverarbeitung waren. Seine Reindarstellung ist nicht gelungen, da er mit sehr viel Schmieren vermischt ist und in fast allen organischen Solventien sehr leicht löslich. Er kommt nur aus Ligroin wieder heraus, wobei jedoch eine Reinigung nicht erzielt wird, da die ganzen Schmieren wieder mit ausfallen.

Im folgenden werden die Versuche, Thebainon und Thebainol nach HOFMANN abzubauen, beschrieben. Dabei sind alle Körper der Thebainolreihe ausser

Thebainol selbst neu, und in der Thebainreihe alle hydrierten.[1)]

Zunächst wurde der Abbau in der Reihe des hydrierten Thebainons durchgeführt, wobei - ebenso wie es KNORR und PSCHORR taten - bei C_4 methylierte Produkte verwendet wurden. Zunächst sollte durch die Hydrierung eine Verschiebung der Seitenkette unmöglich gemacht werden. Ferner liefern hydrierte Produkte beim weiteren Abbau sehr oft besser kristallisierende Substanzen als nicht hydrierte. Es gelingt zwar auf keine Weise die im Thebainon enthaltene Doppelbindung katalytisch zu hydrieren, wohl aber wird sie bei der Hydrierung des Methyläthers der Thebainon-desbase (siehe Formel VI) zusammen mit der durch die Aufspaltung der Seitenkette entstandenen mithydriert. Wenn die oben erörterte Annahme betreffs der Haftstelle zutrifft, hat das entstandene Tetrahydroprodukt die Formel XI.



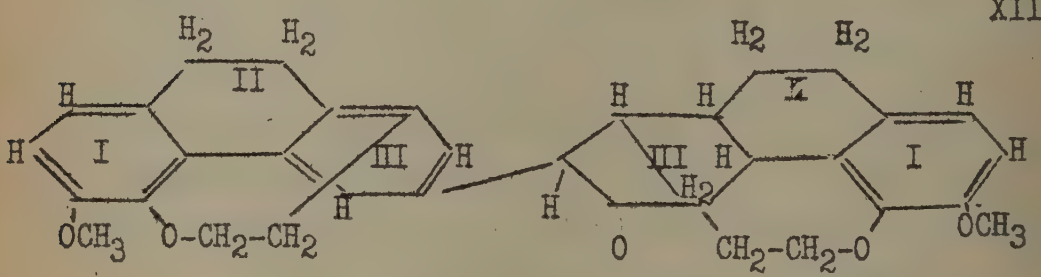
Das Jodmethylat des dabei entstandenen Tetrahydromethins, das einen bei 150 - 152° mit Alkohol und bei 220° alkoholfrei schmelzenden Körper darstellt, liefert bei der Zersetzung seiner

---

1) Es wird später davon die Rede sein, warum die Körper der hydrierten Thebainreihe nicht mit denen der Thebainolreihe identisch ist.

mit Silberoxyd in Freiheit gesetzten Base im Vakuum einen schön kristallisierten Neutralkörper ($C_{34}H_{34}O_5$) vom Schmelzpunkt 203 - 204°. Der Körper entsteht zu etwa 30 Proz. der theoretisch möglichen Menge. Er ist gegen Permanganat gesättigt. Er gibt ein Oxim, das nur die Hälfte der ber. Stickstoffmenge liefert, also das Monoxim eines dimolekularen Körpers sein muss. Molekulargewichtsbestimmungen nach RAST bestätigten dann auch, dass der Körper dimolekular ist. Ich halte folgende Konstitutionsformel für d skutierbar, da sie die einzige ist, die sich mit den Analysenergebnissen deckt.

XII.



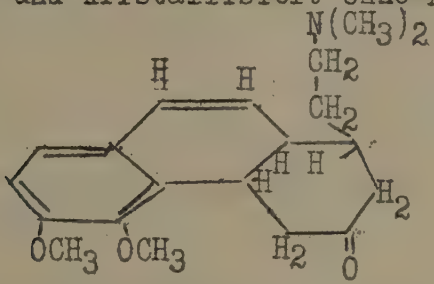
Primär ist wohl ein cyclischer Äther zwischen C_5 oder C_8 mit C_4 unter Austritt von Methylalkohol entstanden. Von diesem haben sich dann zwei Moleküle unter Wasseraustritt so vereinigt, dass sich von dem ersten Molekül C_6 mit C_7 oder C_8 des zweiten kondensiert hat. Ring III des ersten Moleküls muss dabei aromatisch geworden sein, indem nebenher ein wasserstoffreicheres Produkt entstanden ist, das jedoch nicht gefasst werden konnte.

Für die weitere Konstitutionsaufklärung war der Neutralkörper, da er dimolekular war, nicht brauchbar.

Des Weiteren wurde der HOFMANN'sche Abbau am Thebainol durchgeführt.

Da aber die Ausbeute an Thebainol aus Thebainon bei der Natriumamalganreduktion an reinem Produkt höchstens 50 % der Theorie liefert, wurde zunächst probiert, die Ausbeute zu verbessern. Thebainon wurde in Äther mit Alumiumamalgam reduziert. Das Resultat ist hierbei aber noch viel unbefriedigender als bei der andern Arbeitsweise.

Thebainol liefert in gleicher Weise wie Thebainon ein Jodmethylat seines Methyläthers vom Schmelzpunkt 260°. Das Jodmethylat ist durch Kochen mit starkem Alkali in sein Methin überführbar, das in Form seines Jodmethylates kristallisiert erhalten werden konnte. Das reine Jodmethylat schmilzt bei 240 - 241° und kristallisiert ohne Alkohol.

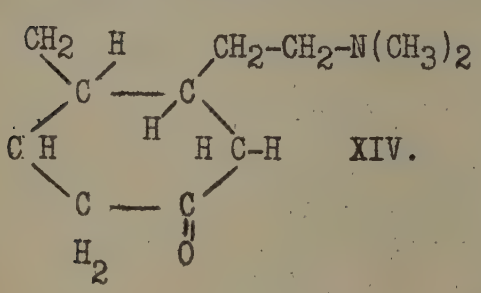


XIII.

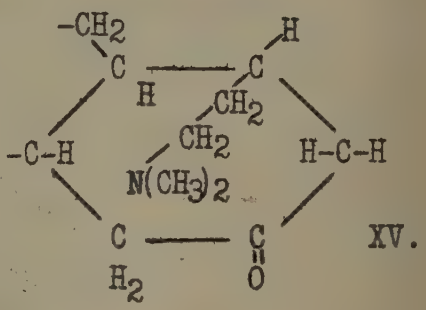
Sowohl an diesem, wie an dem Jodmethylat, bei dem die durch den Abbau entstandene Doppelbindung katalytisch hydriert war, dem Des-dihydro-thebainolmethyläther, das bei 116 - 118° schmilzt, wurde der weitere Abbau versucht. Bei der Zersetzung ihrer freien Basen im Vakuum wurde wohl über die Hälfte der theoretisch möglichen Menge an Trimethylamin erhalten, ein kristallisierter Neutralkörper jedoch konnte in keinem Falle isoliert werden.

Man hätte annehmen sollen, dass die Jodmethylate des tetrahydrierten Methyläthers des Thebainonmethins einerseits und des dihydrierten Methyläthers des Thebainolmethins andererseits, identisch

seien. Dies erwies sich jedoch nicht als richtig. Das erste Jodmethylat schmilzt bei 150 - 152°, das zweite bei 116 - 118° und beide zeigen ganz verschiedene Löslichkeitsverhältnisse. Wahrscheinlich ist dies so zu erklären, dass die Doppelbindung in Ring III, die das eine Mal beim Thebainon (bezw. seinem Methin) katalytisch, das andere Mal beim Thebainol mit Natriumamalgam reduziert wurde, an einem C-Atom angreift, das durch die Reduktion der Doppelbindung symmetrisch wird. In einem Fall hat sich der Wasserstoff in cis-, das andere Mal in trans-Stellung addiert, so dass zwei cis-trans Isomere entstanden (siehe Formel XIV, XV).



XIV.



XV.

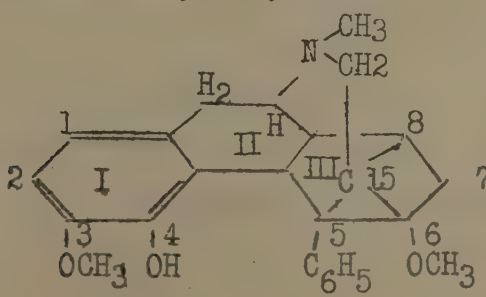
Um diese Isomeriefrage weiter zu klären, wurde der Methyläther des Thebainon-methins mit Natriumamalgam reduziert, in der Erwartung, dass bei der nachherigen katalytischen Hydrierung des Reduktionsproduktes (um die beim Abbau entstandene Doppelbindung abzusättigen) und nachheriger Behandlung mit Jodmethyl der Methyläther des Dihydrothebainol-methin-jodmethylates resultieren würde. Es entstand jedoch der Methyläther des Tetrahydrothebainon-methin-jodmethylates.

So hat mich leider der HOFMANN'sche Abbau nicht zu dem erwarteten Ziele geführt, die Isomerie zwischen Thebainol und Dihydrothebainon aufzuklären.

2) Phenyldihydrothebain ($C_{25}H_{27}NO_3$).

Phenyldihydrothebain ist von M.FREUND[1] dargestellt worden. Es entsteht beim Eintragen von Thebain in eine ätherische Phenylmagnesiumbromidlösung. FREUND nimmt an, dass bei der Reaktion die Sauerstoffbrücke des Thebains unter Addition von Benzol gesprengt worden ist. Phenyldihydrothebain ist eine teriäre Base. Es gibt ein Jodmethylat, das beim Verkochen mit Alkali eine neue tertiäre Base liefert. Deren Jodmethylat lässt sich weiter unter Abspaltung von Trimethylamin und Methylalkohol in einen stickstoffreinen Körper abbauen, in dem der Phenylrest noch enthalten ist, und der kein Vinylphenantrenderivat sondern ein cyclischer Äther ist.

In einer späteren Arbeit[2] hat FREUND Phenyldihydrothebain sowohl katalytisch zu hydrieren, als auch anders zu reduzieren versucht. Das einzige Resultat war eine sekundäre Base, die er bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium erhielt. Sie entsteht unter Loslösung der C-N-Bindung und Ersatz der Valenzen durch Wasserstoff. Auf Grund seiner negativen Hydrierungsversuche stellt FREUND folgende Formel für das Phenyldihydrothebain zur Diskussion:



I.

---

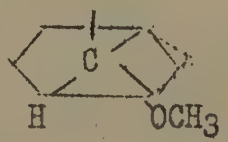
1) Ber. 38, 3234 (1905).

2) FREUND u. SPEYER, Ber. 49, 1287 (1916).

Ring III enthält hier keine hydrierbaren Doppelbindungen mehr.

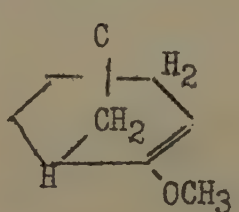
Die FREUND'sche Formel kann nun aus verschiedenen Gründen nicht richtig sein, was aus den folgenden, von mir beobachteten Tatsachen hervorgeht. Sowohl Phenyldihydrothebain als auch sein Methyläther sind gegen Permanganat stark ungesättigt, was auf das Vorhandensein einer Doppelbindung hinweist. Es ist mir zwar auch nicht gelungen, diese Doppelbindung katalytisch zu hydrieren, aber es ist möglich, dass sie an einem tertiären C-Atom sitzt und solche Körper sind oft nicht hydrierbar.

Verschiedene andere Tatsachen weisen wieder darauf hin, dass Ring III aromatisch geworden ist. Es gelingt z.B. nicht, die Methoxylgruppe bei C_6 unter gelinden Bedingungen (Kochen mit 10 proz.HCl) abzuspalten. Wenn sie abgespalten wird, wozu man im Bombemrohr längere Zeit auf 120 - 130° erhitzen muss, so wird auch gleichzeitig die zweite, die an Ring I bei C_3 sitzt mit verseift. Wenn nun die Methoxylgruppe bei C_6 verseift wird, so sollte man bei folgender Ringstruktur



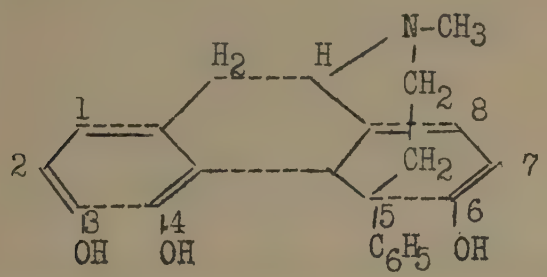
II.

erwarten, dass ein Keton entsteht (siehe erste Abhandlung Dihydrothebain ---> Dihydrothebainon), und bei einem Enoläther ebenfalls ein Keton, zum mindesten aber ein Keto-Enol-Gleichgewicht.



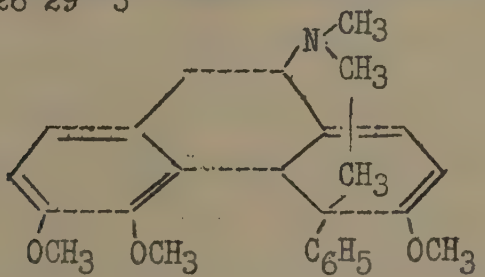
III.

Es war aber unmöglich von dem Körper, in dem beide Methoxylgruppen abgespalten waren, dem FREUND'-schen „Norphenyldihydrothebain" IV.



IV.

ein Oxim zu erhalten. Die Hydroxylgruppe bei C_6 lässt sich mit Diazomethan zusammen mit den beiden andern bei C_3 und C_4 methylieren und es entsteht ein Körper, dessen Jodmethylat bei 208 - 209° schmilz, der mit dem FREUND'schen Phenyldihydrothebain-methyl-äther ($C_{26}H_{29}NO_3$) identisch ist. V.



V.

Die Methylierbarkeit der Hydroxylgruppe bei C_6 mit Diazomethan beweist, dass hier entweder ein Phenol oder ein Enol aber kein Alkohol vorliegt.

Ein Enol jedoch sollte sich mit Natriumamalgam reduzieren lassen. Norphenyldihydrothebain wird aber von Natriumamalgam nicht reduziert. Es bleibt absolut unverändert.

Der Annahme, dass Ring III aromatisch ist, stellt sich aber die Tatsache entgegen, dass dann zwei Wasserstoffatome zu viel da sind, die auf keine Weise plausibel untergebracht werden können. Der Gedanke einer offenen Kette ist durch den HOFMANN'-

schen Abbau unmöglich, den FREUND durchgeführt hat und der beweist, dass im Phenyldihydrothebain die Stickstoffbrücke noch enthalten ist.

EXPERIMENTELLES.

Darstellung von Thebainon ($C_{18}H_{21}NO_3$).

Das zu den Reaktionen benötigte Thebainon wurde im wesentlichen nach der Vorschrift von PSCHORR[1] bereitet. Nur einige kleine Veränderungen wurden vorgenommen. Statt in Bombenröhren zu arbeiten, verwendete man besser eine Sektflasche mit eingeschliffenem Glasstöpsel, in der bequem 25 g Thebain verarbeitet werden können. Ferner neutralisiert man die salzsaure Lösung des Zinndoppelsalzes des Thebainons besser mit Natronlauge bis nahe zum Neutralpunkt, als mit Natriumbicarbonat, da das lästige Schäumen vermieden wird und man viel Zeit spart. Die Ausbeute war die gleiche wie bei der PSCHORR'schen Arbeitsweise: 40 - 45 % d.Th. an Thebainon.

Jodmethylat des Thebainonmethyläthers ($C_{20}H_{26}NO_3J$).

Das Jodmethylat wurde nach den PSCHORR'schen Angaben[2] bereitet.

Die Lösung von 3,3 g Thebainon in 10 ccm normalen Natriummethylatlösung wird mit mehr als der

---

1) Ber. 38, 3163 (1905).

2) Ber. 38, 3168 (1905).

doppelten molekularen Menge Jodmethyl versetzt und 1 Std. am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Erkalten erstarrt die rotgefärbte Flüssigkeit beim Anreiben mit wenig Äther zu einem Kristallbrei, der abgesaugt und mit Alkohol gewaschen wird. Smp.des reinen Produktes 256 - 257°.

Thebainon-methin-methyläther ($C_{20}H_{25}NO_3$). [1]

1 Teil Jodmethylat wird mit 6 Teilen Wasser und 1 Teil 30 proz. Natronlauge 5 Min. unter Rückfluss gekocht. Es scheidet sich ein rotgelbes Öl aus, das nach dem Erkalten in Äther aufgenommen wurde. Nach dem Eindampfen der mit K_2CO_3 getrockneten Lsg. bleibt ein gelb gefärbtes Öl zurück, das nach einiger Zeit kristallinisch erstarrt. Umkristallisierbar aus 1 Teil Äther und 5 Teilen Petroläther. Gelbe Nadeln. Smp. 60°.

Tetrahydro-thebainon-methin-methyläther ($C_{20}H_{29}NO_3$).

1 g Thebainon-methin-methyläther wird in 10 ccm abs.Alkohol gelöst und mit 1 ccm einer 1 proz. $PdCl_2$-Lösung versetzt und unter Wasserstoff geschüttelt. In 10 Min. wurden 140 ccm aufgenommen. Die theoretische Menge für 2 Doppelbindungen beträgt 137,0 ccm. Nach beendeter Hydrierung wird die Lsg. von dem ausgeschiedenen Palladium abfiltriert und mit 2 Tropfen Ammoniak versetzt, um die gebildete Salzsäure zu neutralisieren. Alkohol und Wasser der fast farblosen Lösung werden nun im Vakuum verdampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Das

---

1) PSCHORR, Ber. 38, 3169 (1905).

ausgeschiedene Ammonchlorid wird abfiltriert und der Äther zum grössten Teil verdampft. Der Rückstand kristallisiert beim Anreiben in einer Kältemischung. Die Kristalle werden schnell abgesaugt und mit wenig kaltem Äther gewaschen. Smp. 54 - 56°.

Jodmethylat des Tetrahydro-Thebainon-methin-methyläthers ($C_{21}H_{32}NO_3J$).

Das Tetrahydro-thebainon-methin-methyläther wurde direkt als Rohprodukt auf sein Jodmethylat verarbeitet. 1 g des Harzes werden in 5 Teilen Äthylalkohol gelöst und mit einem Überschuss an Jodmethyl versetzt. Das Jodmethylat bildet sich sofort unter Erwärmen und in wenigen Min. ist die ganze Masse kristallin erstarrt. Das Jodmethylat wird abgesaugt, mit Alk. gewaschen und aus Äthylalkohol umkristallisiert. Smp. des alkoholhaltigen Körpers 150 - 152°, Smp. des alkoholfreien 220°. (Im Vak. bei 140° getrocknet).

$C_{21}H_{32}NO_3J$ 0,1526 g Subst. 0,1568 g AgJ n.ZEISEL.
für 2 OCH_3 ber. 13,11 % gef. 13,56 %.

Versuch zur Spaltung des Jodmethylates mit Natronlauge.

½ g Jodmethylat wurde mit 4 normaler Natronlauge ¼ Std. lang gekocht. Es wurde kein Trimethylamin entwickelt und das Jodmethylat wird nicht zersetzt. Es scheidet sich als dunkles Öl ab und kann wiedergewonnen werden.

Zersetzung des Jodmethylates mit Silberoxyd.

0,6 g Jodmethylat werden mit einem Überschuss an frisch gefälltem gut ausgewaschenem Silberoxyd in einer Pulverflasche, in Wasser gelöst, geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Jodsilbers wird die nun jodfreie Lösung der Base im Vak. bei 15 - 20 mm und bei einer Temp., die man im Verlauf der Reaktion auf 100° steigen lässt, eingedampft. Vorgelegt wurden in 2 Peligotröhrchen 15 ccm 1/10 normaler HCl, um die abgespaltene Trimethylaminmenge quantitativ zu bestimmen. Bei sehr grosser Konzentration der Lösung beginnt eine lebhafte Trimethylaminentwicklung, die nach 1½ - 2 Stdn. ihr Ende erreicht. Verbraucht wurden 9,1 ccm 1/10 n.HCl = 62,7 % d.Th. an Trimethylamin (Nachweis als Golddoppelsalz Smp. 250°).

Der Rückstand der Vakuumdestillation wird in Chloroform aufgenommen und mit verd. H_2SO_4 durchgeschüttelt zur Entfernung ev. noch vorhandener basischer Bestandteile. Darauf wird das Chloroform im Vak. verdampft und der Rückstand mit wenig abs. Alkohol angerieben. Er erstarrt dabei zum grossen Teil kristallin. Der entstandene Neutralkörper wird abgesaugt und mit etwas Alkohol gewaschen. Smp. des rohen Prod. 187 - 190°. Umkristallisierbar aus abs.Alk.: farblose Nadeln vom Smp. 203-204°, der bei weiterem Umkristallisieren nicht mehr stieg. Umkristallisierbar ferner aus Eisessig und Methylalk.

3,786 u. 4,049 mg Subst. 2,32 u. 2,47 mg H_2O
10,9 u. 11,65 mg CO_2.

gef. H 6,86 u. 6,83 % C 78,52 u. 78,47 %

für $C_{34}H_{34}O_5$ (524) ber. sich H 6,51 C 78,16.

Der Neutralkörper verhält sich gegen Permanganat gesättigt und ist in Alkalien unlöslich.

Molekulargewichtsbestimmungen nach RAST aus Kampfer ergaben Δ 5° u. 6,5° , 0,0072 u. 0,0063 g Subst., 0,1063 g u. 0,069 g Kampfer - ein Molekulargewicht von 542 u. 557,7.

Oxim des Neutralkörpers ($C_{34}H_{35}NO_5$).

0,05 g Neutralkörper vom Smp. 202° wurden in 10 ccm abs.Äthylalkohol gelöst und mit 0,05 g Hydroxylaminchlorhydrat in methylalk.Lsg. versetzt. Mit 2 Tropfen Natronlauge wurde die Lösung gerade alkalisch gemacht und 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Schon beim Kochen scheidet sich das Oxim zum Teil kristallin aus. Nach beendeter Reaktion wird ein Teil des Alkohols verdampft und das Oxim nach dem Erkalten abgesaugt. Smp. des Rohproduktes 236°. Umkristallisiert aus Eisessig hatte es den Smp. 237 - 238°.

$C_{34}H_{35}NO_4$: 3,801 mg Subst. 0,011 ccm N (711 mm,22°)
gef. N = 3,1 % ber. 2,7 %.

Hochvakuumdestillation der beim Abbau der Desbase erhaltenen Harze.

Da die Ausbeuten an Neutralkörper schlecht sind, - bestenfalls 30 % d.Th. - so werden die beim Abbau erhaltenen Harze der Hochvakuumdest. unterworfen, um womöglich weiteres kristallisiertes Material zu erhalten. Es konnte aber fast gar kein Destillat erhalten werden, trotzdem bis zu einer Badtemp. von 340° bei 1 - 1½ mm gegangen wurde. Die Harze verkohlten zum grossen Teil im Kolben.

Versuch der katalytischen Hydrierung des öligen Phenantrenkörpers, der beim Abbau der nicht hydrierten Disbase des Thebainons erhalten wird.

Dieses schon von KNORR und PSCHORR dargestellte Öl wurde mit $PdCl_2$ als Katalysator unter Wasserstoff geschüttelt, um vielleicht so eine bessere Ausbeute an Neutralkörper zu erhalten. Es erfolgt aber keine Wasserstoffaufnahme, wohl weil das Produkt nicht rein genug ist.

Versuch zur katalytischen Hydrierung des Thebainons: I. mit $PdCl_2$.

1) in methylalkcholischer Lösung.

2 g Thebainon wurden mit 20 ccm CH_3OH versetzt (teilweise Lsg.) und mit H_2 geschüttelt. Es erfolgt keine H_2-Aufnahme, auch nicht bei Wiederholung des Versuches.

2) in verdünnter Essigsäure.

1 g Thebainon wurde in 10 ccm verd.Essigsäure gelöst und mit H_2 geschüttelt. Es erfolgt keine H_2-Aufnahme.

II. mit PtO_2.

1 g Thebainon wird in 15 ccm abs. Methylalk. gelöst, mit 40 mg PtO_2 versetzt und mit H_2 geschüttelt. Es werden 12 ccm H_2 aufgenommen, die sich für die Reduktion von PtO_2 errechnen.

Bei allen Hydrierungsversuchen trat keine Entfärbung der gelben Thebainonlösungen ein und das Thebainon konnte unverändert wiedergewonnen werden.

Abbau in der Thebainolreihe.

Das Thebainol wurde nach PSCHORR[1] durch Reduktion von Thebainon in verd. Natronlauge bereitet.

1) Ber. 38, 3167 (1905).

Die alk. Lösung des Thebainons wurde in einer Pulverflasche mit eingeschliffenem Stopfen mit Natriumamalgam unter Zusatz von Eisstückchen geschüttelt, bis die rote Farbe der Lsg. in ein hellgelb übergegangen war. Darauf wurde vom Quecksilber abfiltriert und das entstandene Thebainol durch Einleiten von CO_2 ausgefällt. Das ausgefällte getrocknete Harz wird in Äther gelöst, die Lsg. mit K_2CO_3 nochmals getrocknet, von K_2CO_3 und nicht in Lösung gegangenen Verunreinigungen abfiltriert und der Äther verdampft. Beim Anreiben des Rückstandes mit Methylalkohol in Kältomischung kristallisiert das Thebainol aus. Es wird abgesaugt und mit wenig kaltem Methylalkohol gewaschen. Smp. des kristallalkoholhaltigen Produktes 54 - 55°.

Da die Ausbeute an Reinprodukt bei der beschriebenen Arbeitsweise bestenfalls gegen 50 Proz. beträgt, wurde versucht das Thebainon mit Aluminiumamalgam zu reduzieren.

Es wurde 1 g Thebainon in gewöhnlichem Äther gelöst und 5 g frisch bereitetes Aluminiumamalgam zugegeben. Das Thebainon gibt aber mit dem Amalgam ein in Äther unlösliches Aluminiumsalz, sodass die grösste Menge des Thebainons der Reaktion unzugänglich wird.

Jodmethylat des Thebainol-methyläthers.

($C_{20}H_{28}NO_3J$)

1,1 g Thebainol (Rohprodukt) werden mit 3,3 ccm n. Natriummethylatlösung und mehr als der doppelt molekularen Menge an Jodmethyl versetzt. Die braune Lösung wird 1 Std. am Rück-

flusskühler gekocht und dann erkalten lassen. Beim Anreiben mit 5 ccm Äthylalkohol kriatllisiert das Jodmethylat in weissen Nadeln aus. Smp. des Rohproduktes 254°. Beim Umkristallisieren aus Äthylalkohol stieg der Smp. auf 260°.

$C_{20}H_{28}NO_3J$: 0,2279 g Subst. 0,1170 g AgJ
gef. 27,75 % J ber. 27,79 % J.

ZEISEL: 0,1493 g Subst. 0,1525 g AgJ
gef. 13,5 % OCH_3 ber für 2 OCH_3 13,57%.

Methyläther des Thebainol-methins.
($C_{20}H_{27}NO_3$)

1 Teil des eben beschriebenen Jodmethylates wird mit 5 Teilen Wasser und 2 Teilen 30 proz. Natronlauge 10 Min. gekocht. Dabei scheidet sich die in Alkali unlösl. Desbase ab. Das Öl wird nach dem Erkalten in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der äther. Lösung und Verdampfen des Äthers bleibt ein schwach gelblich gefärbtes Öl zurück, das nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte.

Jodmethylat des Methyläthers des Thebainol-methins ($C_{21}H_{30}NO_3J$).

1 g des Methins wird in 5 ccm Alkohol gelöst und mit einem kleinen Überschuss an Jodmethyl versetzt. Unter Erwärmen entsteht das Jodmethylat und kristallisiert nach etwa 10 Min. in Blättchen aus. Nach ½ Std. wird abgesaugt und das Jodmethylat aus Alk. umkristallisiert. Smp. des reinen Produktes 240 - 241°.

$C_{21}H_{30}NO_3J$: 0,154 g Subst. 0,1510 g HgJ n.ZEISEL.
gef. 12,94 % OCH_3 ber.für 2 OCH_3 13,16 %.

Methyläther des Dihydro-thebainol-methins.

($C_{20}H_{29}NO_3$)

0,6 g der vorhin erwähnten öligen Desbase des Thebainol-methyläthers wurden in 10 ccm abs. Alkohol gelöst und mit 2 ccm einer 1 proz. $PdCl_2$-Lösung unter Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb sehr kurzer Zeit wurden 46 ccm H_2 aufgenommen. Für eine Doppelbindung berechnen sich 40,8 ccm H_2 bei 0° und 760 mm. Das hydrierte Methin kristallisiert nicht, wohl aber sein Jodmethylat.

Jodmethylat des Dihydro-thebainol-methin-methyläthers ($C_{21}H_{32}NO_3J$).

Die alk. Lösung des Hydrierungsproduktes - 1 g in 6 ccm Alkohol - wird mit Jodmethyl im Überschuss versetzt. Das Jodmethylat bildet sich von selber unter Erwärmen. Nach einiger Zeit wird die Lsg. stark abgekühlt, wobei sich ein kleiner Teil des Jodmethylates als dunkelrote Schmiere abscheidet. Die überstehende fast farblose Lsg. wird abgegossen und in einer Kristallisierschale stehen lassen. Dabei scheidet sich das Jodmethylat in farblosen weissen Nadeln aus. Es schmilzt bei 117 - 118° mit Kristallalkohol. Umkristallisierbar aus Wasser.

Versuch zur Zersetzung der Jodmethylate des hydrierten und nichthydrierten Thebainol-methin-methyläthers mit Natronlauge.

Je 0,4 g der beiden Jodmethylate wurden mit 4 normaler Natronlauge längere Zeit gekocht. Es trat keine Trimethylaminabspaltung ein und beide Jodmethylate wurden unverändert zurückgewonnen.

Zersetzung des Jodmethylates des Methyläthers des Dihydro-thebainol-methins mit Silberoxyd.

0,4 g Jodmethylat wurden in wässr. Lösung mit überschüssigem Silberoxyd entjodet und die Lösung der freien Base im Vak. eingedampft. Vorgelegt wurden in einem Peligotrohr 12 ccm 1/10 n. Säure, um die Menge des abgespaltenen Trimethylamins zu bestimmen. Es wurden 4,9 ccm Säure verbraucht zur Bindung des Trimethylamins. Danach berechnet sich die abgespaltene Menge zu 50,5 % der theoretisch möglichen. Nachweis des Trimethylamins als Golddoppelsalz. Zersetzungspunkt 248°.

Nachdem die Trimethylaminentwicklung zu Ende war, wurde der Kolbenrückstand in CCl_3H aufgenommen, mit verd. H_2SO_4 durchgeschüttelt, getrocknet und das Chloroform verdampft. Ein kristalliner Körper war nicht zu erhalten, ebensowenig ein Oxim.

Zersetzung des Jodmethylates des Methyläthers des Thebainolmethins mit Silberoxyd.

Gerade so, wie das letzte, wurde dieses Jodmethylat zersetzt. Auch hier wurde das Trimethylamin als Golddoppelsalz identifiziert. Zersetzungspunkt 249 - 250°. Auch hier war kein Neutralkörper und kien Oxim zu erhalten.

Reduktion des Thebainon-methin-methyläthers mit Natriumamalgam.

1 g Methin wurde mit Natriumamalgam reduziert. Es resultierten dabei 900 mg eines nicht kristallisierbaren Harzes, das sich aber katalytisch hydrieren

liess. Diese 900 mg nahmen - in 10 ccm Alkohol gelöst und mit 2 ccm einer 1 proz. $PdCl_2$-Lösung versetzt - 69 ccm H_2 auf. Für eine Doppelbindung berechnen sich 61,65 ccm H_2. Aus der mit 1 Tropfen Ammoniak versetzten Lsg. wurde Wasser und Alkohol verdampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Von dem ausgeschiedenen Ammonchlorid wurde abfiltriert und der Äther verdampft. Das zurückbleibende Harz wurde in 5 ccm Alk. gelöst und mit überschüssigem Jodmethyl versetzt. Unter Erwärmen bildet sich das Jodmethylat und kristallisiert aus. Es schmilzt gereinigt und alkoholfrei bei 220° und erwies sich identisch mit dem Jodmethylat des Tetrahydro-thebainon-methin-methyläthers (Misch-Smp.)

CLEMMENSEN-Reduktion des Thebainons.

1 g Thebainon wurde in 10 ccm 18 proz. HCl gelöst und 5 g amalgamierte Zinkschnitzel zugegeben. Die Lsg. wurde 5 Stdn. im Schliffkolben gekocht, wobei von Zeit zu Zeit gasförmige HCl eingeleitet wurde. Die von den Zinkschnitzeln abgegossene Lsg. wurde mit Wasser verdünnt bis sich der zuerst entstandene Niederschlag gerade wieder löste. Die salzsaure Lsg. wurde mit Natriumacetat abgestumpft und das Zn mit H_2S gefällt. Zur Entfernung des H_2S wurde die vom Niederschlag abgesaugte Lsg. gekocht und dann mit Natriumbicarbonat neutralisiert. Das Reduktionsprodukt wurde in Chloroform aufgenommen. Aus der getrockneten Chloroformlösung wurde das Chloroform im Vak. verdampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und der Äther langsam verdunsten lassen. Nach dem Ver-

dunsten des Äthers bleibt ein mit Schmieren vermischter kristallisierter Körper zurück, der bei 75-85° sintert. Der Körper lässt sich nur aus Ligroin umkristallisieren, sonst ist er überall sehr leicht löslich. Beim Umkrist. wird aber keine Reinigung erzielt, da die ganzen Schmieren mit ausfallen.

Es wurde noch ein zweiter Versuch zur Reduktion des Thebainons bei nur 3-stünd. Kochdauer und ohne CHl einzuleiten, ausgeführt. Er ergab keinen kristallinen Körper.

CLEMMENSEN-Reduktion des Thebainols.

Analog dem Thebainon wurde versucht, das Thebainol zu reduzieren. Versuchsdauer 3 und 6 Stdn. Das Reduktionsprodukt war hier ein dunkelgrünes Harz, das nicht kristallisiert.

Phenyldihydrothebains ($C_{25}H_{27}NO_3$).

Das Phenyldihydrothebain wurde genau nach den Angaben von FREUND[1] hergestellt. Die Reaktion geht sehr gut. Die Ausbeute beträgt etwa 75 % der Theorie.

Hydrierungsversuche am Phenyldihydrothebain.

1) 1 g Phenyldihydrothebain wurde in 10 ccm abs. Alk. gelöst und mit 0,1 g PtO_2 und H_2 geschüttelt. Wasserstoffaufnahme: 30 ccm, die zur Reduktion des Katalysators verbraucht wurden. Das Phenyldihydrothebain blieb unverändert.

---

1) Ber. 38 , 3248 (1905).

2) 1 g Phenyldihydrothebain wurde in Eisessig mit 0,15 g PtO_2 und H_2 geschüttelt. Wasserstoffaufnahme 43 ccm, die wieder zur Reduktion des Katalysators gedient hatten. Das Ausgangsmaterial wurde unverändert wiedergewonnen.

Versuch zur Reduktion des Phenyldihydrothebains mit Aluminiumamalgam.

1 g Phenyldihydrothebain wurde in verd. Essigsäure gelöst und 4 Stdn. mit frisch bereitetem Aluminiumamalgam behandelt. Nach dem Abfiltrieren des Amalgams wurde die Lsg. gekocht und von ausgeschiedenem Aluminiumhydroxyd abgesaugt. Die Base wurde mit Ammoniak ausgefällt und in Äther gelöst. Die ätherische Lsg. wurde von den letzten Resten Aluminiumhydroxyd abfiltriert. Durch Überführen der Base in ihr Jodmethylat wurde sie als unverändertes Phenyldihydrothebain erkannt.

Phenyldihydrothebain-methyläther ($C_{26}H_{29}NO_3$).

Dieser Körper wird schon von FREUND[1]) beschrieben. Er gewinnt ihn durch Methylieren von Phenyldihydrothebain mit p. Toluolsulfosäuremethylester. Ich habe ihn einfacher durch Methylieren von Phenyldihydrothebain mit Diazomethan in ätherischer Lösung hergestellt. Er ist ungesättigt gegen Permanganat.

---

1) Ber. 38, 3251 (1905).

Versuch zur Verseifung der Methoxylgruppe bei C_6 im Phenyldihydrothebain durch Kochen mit verdünnter Salzsäure.

1 g Phenyldihydrothebain wurde 15 Min. mit 10 proz. HCl gekocht und das Reaktionsprodukt mit Ammoniak ausgefällt. Es erwies sich als unverändertes Ausgangsmaterial (Misch-Smp. der Jodmethylate).

Ein Versuch bei 2-stündigem Kochen ergab das gleiche.

Hydrierungsversuch am Norphenyldihydrothebain. ($C_{23}H_{23}NO_3$).

½ g Norphenyldihydrothebain gelöst in 10 ccm abs. Alk. wurden mit 0,1 g PtO_2 und H_2 geschüttelt. Es wurden 25 ccm aufgenommen. Diese errechnen sich für die Reduktion des Katalysators. Das Ausgangsmaterial war unverändert geblieben (Identifizierung durch Überführung in sein Chlorhydrat).

Versuch zur Reduktion des Norphenyldihydrothebains mit Natriumamalgam.

0,3 g Base wurden in 3 ccm verdünnter NaOH gelöst und unter zeitweiser Zugabe von Eisstückchen in einer Pulverflasche 2 Stdn. mit Na-amalgam geschüttelt. Darauf wurde vom Hg abfiltriert und die Base durch Chlorammonium ausgefällt. Das Chlorhydrat der Base, das aus verd. HCl kristallisiert, war identisch mit dem Chlorhydrat des Ausgangsmaterials.

Methylierung von Norphenyldihydrothebain.

4 g Base wurden in alkoholisch-ätherischer Lösung mit mehr Diazomethan als zur Methylierung von 3 Hydroxylgruppen nötig ist, versetzt und einen Tag im Eisschrank stehen lassen. Nach dem Abdampfen des Alkohols und Äthers bleibt ein bräunliches Harz zurück, dessen Jodmethylat kristallisiert.

Jodmethylat des Methylierungsproduktes.

0,3 g Methylierungsprodukt wurden mit der 30-fachen Menge Methylalkohol und einem Überschuss an Jodmethyl 1 Stunde am Rückflusskühler gekocht. Beim Erkalten und Reiben mit einem Glasstab kristallisiert das Jodmethylat aus. Es schmilzt bei 208 - 209° und ergibt, vermischt mit dem Jodmethylat des Phenyldihydrothebainmethyläthers (Smp. 209-210°) keine Schmelzpunktsdepression.

($C_{27}H_{32}NO_3J$) 0,0948 g Subst.: 0,1210 g AgJ nach ZEISEL.

gef.: 16,8 % OCH_3; ber. für 3 OCH_3 17,06 %.

LEBENS- und BILDUNGSGANG.

Am 27.Oktober des Jahres 1903 bin ich in Freiburg i.B., als Sohn des Geologen Dr.Henry Hoek und seiner Frau Mary, geboren.

Dort verbrachte ich den grössten Teil meiner Jugend und besuchte 1909 - 1912 die Vorschule. Herbst 1912 wurde ich in das Freiburger Friedrichs-gymnasium aufgenommen, wo ich zwei Jahre blieb. Während des Krieges, von Herbst 1914 bis Herbst 1918 besuchte ich das Internat zu Godesberg a.Rhein. Veranlasst durch den Ausbruch der Revolution nahmen mich meine Eltern im Herbst 1918 wieder nach Freiburg wo ich Ostern 1922 auf dem Bertholdsgymnasium mein Abitur machte.

Die nun folgenden 3 ½ Jahre studierte ich in Freiburg Chemie. Weihnachten 1923 absolvierte ich mein erstes und Herbst 1924 mein zweites Verbands-examen. Von nun an doktorierte ich bei Herrn Geheim-rat H.WIELAND, mit dem ich Herbst 1925 nach München übersiedelte. Dort beendete ich Ende Juli 1926 meine Arbeit.